

УДК 619:617.2-001.5-089.2+617-002:616-074:615.1/.212:636.7

Мисак А. Р., к.вет.н., доцент, **Прицак В. В.**, к.вет.н., асистент ©

E-mail: vita77t@ukr.net

*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, Україна*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДЬОВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗА ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СУК

У статті представлено результати моніторингових досліджень клінічного стану та виживання сук з неоплазіями молочної залози за проведення мастектомії як монотерапії, а також за застосування комплексного способу лікування – ексцизії пухлин та адьювантної хіміотерапії. Встановлено, що за умови поєднання хірургічного видалення пухлин та хіміотерапії за схемою CVD (циклофосфан-вінкристин-дексаметазон) за лікування сук із злоякісними пухлинами молочної залози вдається досягти не тільки ремісії захворювання на період до 18 місяців, а й покращення якості їх життя. Встановлено також, що виконання шести курсів ад'ювантної хіміотерапії за схемою CVD у сук проявляється допустимою побічною дією, що не перевищує II ступеня (за шкалою Національного інституту раку NCI CTC) гематологічної, гастроінтестинальної, гепато- та нефротоксичності. За результатами хірургічного втручання й застосування цитостатичних препаратів порівняно із проведенням тільки оперативного видалення новоутворень, смертність тварин другої групи була нижчою на 8,6 % впродовж першого року й на 3,1 % – впродовж двох років спостережень. Медіана тривалості життя першої групи становила 12,5, другої – 17 місяців.

Ключові слова: молочна залоза, мастектомія, ад'ювантна хіміотерапія, рецедивування

УДК 619:617.2-001.5-089.2+617-002:616-074:615.1/.212:636.7

Мысак А. Р., Прицак В. В.*Львовский национальный университет ветеринарной медицины
и биотехнологий имени С. З. Гжицкого, г. Львов, Украина*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АДЬОВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СУК

В статье представлены результаты мониторинговых исследований клинического состояния и выживания сук с неоплазиями молочной железы при проведении мастэктомии в качестве монотерапии, а также при применении комплексного способа лечения – эксцизии опухолей и адьювантной химиотерапии. Установлено, что при условии сочетания хирургического удаления опухолей и химиотерапии по схеме CVD (циклофосфан-винкристин-дексаметазон) при лечении сук со злокачественными опухолями молочной железы удается достичь не только ремиссии заболевания в период до 18 месяцев, но и улучшение качества их жизни. Установлено также, что выполнение шести курсов адьювантной химиотерапии по схеме CVD у сук проявляется допустимым побочным действием, не превышает II степени (по шкале Национального института рака NCI CTC) гематологической, гастроинтестинальной, гепато- и нефротоксичности. По результатам применения хирургического вмешательства и цитостатических

препаратов, по сравнению с проведением только оперативного удаления новообразований, смертность животных во второй группе была ниже на 8,62 % в течение первого года и на 3,1 % в течение двух лет наблюдений. Медиана продолжительности жизни в первой группе составила 12,5 и во второй – 17 месяцев.

Ключевые слова: молочная железа, мастэктомия, адъювантная химиотерапия, рецидивирование

UDC 619:617.2-001.5-089.2+617-002:616-074:615.1/.212:636.7

Mysak A., Pritsak V.

*Lviv national university of veterinary medicine and Biotechnologies
named after S. Z. Gzhytskyj, Ukraine*

EFFECTIVENESS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY AT TREATMENT OF MALIGNANT BREAST TUMORS IN BITCHES

The article deals with the results of monitoring search of clinical status and survival of cancer patients using complex treatments. It was established that in a combination of surgical removal of the tumor and chemotherapy with the scheme CVD (cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone) for the treatment of bitches which have malignant tumors of the breast can achieve not only the remission of the disease during the period of 18 months, but also to improve the quality of their life. It was also set up that the implementation of six courses of adjuvant chemotherapy on a scheme CVD in bitches appears acceptable adverse effects not exceeding Grade II (on a scale of a National Cancer Institute NCI CTC) hematologic, gastrointestinal, hepato- and nephrotoxicity. As a result of the use of surgery and cytostatic drugs, compared with conducting only surgical extraction of tumors, mortality of animals in the second group was lower by 8,62 % in the first year and 3,1 % - during two years of observations. The median lifetime in the first group was 12,5 and the second – 17 months.

Key words: breast, adjuvant, chemotherapy, recurrence.

Вступ. На сьогодні основним методом лікування сук із пухлинами молочної залози (МЗ) залишається хірургічний. Проте агресивність перебігу багатьох форм злоякісних пухлин МЗ у собак вимагає від лікарів ветеринарної медицини впровадження нових методів лікування, які б були спрямовані на недопущення розвитку у прооперованих тварин рецидивів цієї тяжкої хвороби і, в першу чергу, метастазів. На даний час у ветеринарній практиці увага акцентується на комплексному підході до терапії онкологічних захворювань [1, 2, 3]. Тобто, поряд із проведенням оперативного втручання застосовуються консервативні методи спеціальної протипухлинної терапії, які широко впроваджені у практиці гуманної медицини. Найчастіше це стосується хіміотерапії [4, 5]. Однак, використання тих чи інших цитостатичних препаратів за різних схем і режимів застосування вимагає різностороннього вивчення специфічності дії такої хіміотерапії як на перебіг онкологічного процесу зокрема, так і на тваринний організм в цілому. Тому сучасний підхід до лікування тварин з новоутвореннями передбачає проведення моніторингових досліджень перебігу захворювання, в тому числі статистичних даних щодо рецидивування хвороби та виживаності пацієнтів [7, 8].

Метою нашої роботи було проведення клініко-експериментального обґрунтування комплексного лікування собак з пухлинами МЗ за використання хірургічного втручання та адьювантної хіміотерапії.

Проведені дослідження є частиною науково-дослідної роботи яку виконували впродовж 2006–2013 років згідно з науковою тематикою кафедри хірургії

Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького «Пухлини у тварин, оперативно-паліативні методи лікування та заходи реабілітаційної терапії» (номер державної реєстрації 0108U009941).

Матеріал і методи. Дослідження проводилися протягом 2006–2013 років на 50 собаках різних порід, віком від 2 до 16 років, що поступали у клініку хвороб дрібних тварин ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького із пухлинами молочних залоз. Згідно із клінічною (TNM) класифікацією та гістологічною верифікацією новоутворення у тварин відносилися до злоякісних пухлин 1–4 стадій. В процесі досліду собак було розділено на дві групи за принципом тварин-аналогів. Перша група (контрольна) – 29 тварин (7 собак із пухлинами величиною до 3 см; 14 тварин з локальними і 8 – з множинними пухлинними ураженнями величиною більше 3 см); друга група (дослідна) – 21 тварина (5 собак з поодинокими пухлинами розміром до 3 см; 9 тварин з локальними і 7 – з множинними новоутвореннями величиною більше 3 см).

Для лікування собак обох груп на першому етапі було застосовано хірургічний метод. Виконання радикального оперативного видалення пухлин для тварин першої групи (n=29) було основним заходом, для другої – першим етапом лікування. Тваринам другої дослідної групи (n=21) після оперативного видалення пухлин та загоєння післяопераційних ран призначали шість курсів адьювантної ХТ за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон (CVD) (табл.1).

Таблиця 1

Схема проведення післяопераційної хіміотерапії в режимі CVD

Препарат	тиждень																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Вінкристин	X ₁	X ₁	X ₁	X ₁				X ₁				X ₁				X ₁				X ₁
Циклофосфан	X ₂₋₆			X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆
Дексаметазон	X ₂₋₆			X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆

Примітка: х – тижні проведення ХТ;

1; 2-6 – дні тижня, коли застосовували хіміотерапевтичні препарати.

В цілому тваринам обох дослідних груп було проведено по 6 циклових курсів системної ХТ. Інтервал між циклами становив 21 день.

Вінкристину сульфат («Richter Gedeon Ltd», Угорщина) вводили тваринам внутрішньовенно у дозі 0,5 мг/м² площі тіла один раз у тиждень упродовж 4-ох тижнів (табл. 1). У подальшому вінкристин застосовували через кожні 3 тижні (8-й, 12-й, 16-й та 20-й тиждень лікування). З метою уникнення екстравазації препарату, перед його введенням у підшкірну вену передпліччя вводили внутрішньовенний катетер (22 G) із портом для ін'єкцій та здійснювали крапельне введення 0,9 %-го натрію хлориду. Вміст флакона розводили 0,9 %-им розчином натрію хлориду (0,1 мг вінкристину/мл) і необхідну дозу препарату вводили (протягом 1 хв) одночасно з внутрішньовенним крапельним введенням 0,9 %-го натрію хлориду (10–30 мл/кг маси тіла).

Циклофосфан (КМП ВАР «Київмедпрепарат», Україна) застосовували внутрішньом'язово у дозі 200 мг/м² площі тіла, один раз на добу впродовж тижня (курс розпочинали з наступного дня після ін'єкції вінкристину). Вміст флакона (200 мг циклофосфану) розводили у 10 мл води для ін'єкцій. У випадках потреби

введення великого об'єму розчину ін'єкцію здійснювали у двох місцях. Згідно схеми (табл. 1), тижневий курс циклофосфану повторювали через кожний 21 день (4-й, 8-й, 12-й, 16-й та 20-й тижень лікування).

Одночасно з використанням цитостатиків застосовували дексаметазон 4 % (KRKA, Словенія). Препарат вводили внутрішньом'язово у дозі 0,2 мг/кг маси тіла один раз на добу впродовж тижня. Схеми застосування дексаметазону та циклофосфану під час проведення усіх циклових курсів хіміотерапії були синхронізованими (табл. 1).

В цілому тваринам дослідної групи проведено 6 циклових курсів системної ХТ. Хіміотерапевтичні процедури виконували згідно рекомендованих методик [6], з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог та заходів безпеки, що передбачені інструкцією при роботі з цитостатичними препаратами.

Побічний ефект цитостатиків оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ за шкалою Національного інституту раку NCI CTC [7].

Результати досліджень та їх обговорення. Перед виконанням мастектомії з метою вибору найбільш раціональної тактики оперативного втручання, а також встановлення чи уточнення ступеня ризику операції, дослідних тварин піддавали ретельному клінічному обстеженню. У кожному конкретному випадку обсяг хірургічного втручання визначали адекватно клінічній стадії пухлини та ступеню її злоякісності, з урахуванням загального стану тварин та характеру наявних супутніх захворювань. Слід відмітити, що за більшості пухлин МЗ (понад 80 % випадків) у сук обох груп мастектомії були проведені із застосування широкої ексцизії, в основному, двох, рідше трьох пакетів МЗ у блоці з регіонарними лімфатичними вузлами.

У післяопераційний період досліджували загальний стан тварин, вивчали перебіг ускладнень з боку рани (початок, тривалість і інтенсивність лімфореї, частоту виникнення сером тощо) та встановлювали термін загоєння ран. За вивчення перебігу ранового процесу, окрім клінічного методу, застосовано інструментальні дослідження, зокрема сонографію, під контролем якої проводили корегуюче лікування, в тому числі прицільну евакуацію сером. Головною метою таких заходів було досягти скорочення терміну загоєння післяопераційних ран, що є однією із передумов своєчасного проведення подальших заходів протипухлинної терапії. Як показали результати досліджень прооперованих тварин, загальний стан останніх в цілому був задовільний, а перебіг післяопераційного періоду відповідав характеру радикальності операцій і, загалом, проходив адекватно для оперативних втручань такого рівня складності. Загоєння ран у собак обох груп відбулося, в основному, за первинним натягом, шви були зняті на 10–12 добу лікування.

Плануючи схему адьювантної ХТ, яку проводили у тварин дослідної групи, за основу було взято принцип використання одночасно кількох цитостатиків з різною хімічною будовою і механізмом дії, оскільки це дозволяє підвищити їх протипухлинну активність. Увагу акцентовано також на спектрі їх цитостатичної дії згідно морфологічної класифікації пухлин та токсичності впливу на організм в цілому.

Перед виконанням кожного циклового курсу хіміотерапії та по завершенні лікування проводили клінічне обстеження тварин, визначали гематологічні та біохімічні показники крові та проводили загальний аналіз сечі. На підставі результатів досліджень оцінювали побічний ефект цитостатиків (згідно рекомендацій ВООЗ за шкалою Національного інституту раку NCI CTC [7]).

Для оцінки ефективності лікування онкологічно хворих тварин найбільш адекватним критерієм є показник загальної виживаності пацієнтів, а також безрецидивна виживаність тварин. Дані показники розраховуються на основі часових інтервалів між датою початку лікування та датою останнього спостереження з урахуванням стану хворої тварини, а саме на цей момент тварина загинула чи жива або коли діагностовано перші ознаки рецидиву чи віддаленого метастазу [2, 10].

Спостереження за тваринами проводили впродовж двох років. За результатами клінічних досліджень та двохрічних спостережень (табл. 2) встановлено, що у першій дослідній групі протягом першого року після операції загинуло 37,9 % собак, а у другій – 28,5 %.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика терапевтичної ефективності різних методів лікування онкологічно хворих собак

Результати спостережень	Група тварин			
	I (n = 29)		II (n = 21)	
	к-сть	%	к-сть	%
Загинули протягом першого року після операції	11	37,93	6	28,56
- в т. ч. впродовж 1-6 міс	3	10,34	2	9,52
7-12 міс	8	27,58	4	19,04
виявлено метастази/ рецидиви *				
1 - 6 міс	8 (29)	27,6	5 (21)	23,8
7 -12 міс	10(18)	55,5	7 (15)	46,6
Залишилися під контролем на кінець першого року	18	62,07	15	71,43
Загинули протягом другого року після операції	10	34,49	9	42,85
- в т. ч. впродовж 13 -18 міс	6	20,69	5	23,8
19-24 міс	4	13,8	4	19,04
Виявлено метастази/рецидиви *				
13-18 міс	5 (17)	29,4	6 (14)	42,8
19-24 міс	4 (10)	40,0	3 (9)	33,3
- вибули із-під контролю	2	6,9	1	4,8
Загинуло всього тварин за два роки спостережень	21	72,4	15	71,42
Залишилися під контролем після двох років спостереження	6	20,69	5	23,8
виявлено метастази/рецидиви *	2 (6)	33,3	2 (5)	40,0

Примітка: * - відсоток від кількості тварин, що знаходилися під контролем

Встановлено також показник безрецидивної виживаності тварин, який впродовж перших пів року становив у тварин першої групи 72,4 %, другої – 76,2 %, а у другому півріччі, відповідно, 44,5 %, та 53,4 %.

Смертність за другий рік становила відповідно 34,5 % та 42,8 %. В кінцевому результаті після двох років спостереження залишилися під контролем у першій групі 20,7 % дослідних собак, у другій – 23,8 %. Після року спостережень із під нашого контролю (з невідомих причин) вибуло три собаки – дві з першої і одна другої дослідних груп.

Аналіз результатів таблиці 2, показав, що за цитостатичних препаратів після хірургічного втручання у порівнянні із проведенням тільки оперативного видалення новоутворень, смертність тварин була нижчою на 9,4 % впродовж першого року й на 3,1 % – впродовж двох років спостережень.

Смертність тварин у перші шість місяців після оперативного втручання зазвичай була пов'язана із високою інвазивністю пухлинного процесу, що залежить

від морфологічної верифікації новоутворення. За результатами проведених нами гістологічних досліджень встановлено, що такі новоутвори належать до сарком та анапластичної карциноми. Такі пухлини є слабо чутливими до застосування хіміотерапії та проявляють свою агресивність шляхом швидкого метастазування у віддалені органи та тканини, що спричиняє прогресивну кахексію та швидку загибель організму [9]. Тому, шляхом відсоткового відношення виживаності пацієнтів було встановлено, що за перше півріччя у другій групі цей показник лише на 0,77 % був вищим ніж у першій групі (табл. 3). Поміж тварин, які загинули у другому півріччі найбільш часто була встановлена карциносаркома та солідна карцинома. Тому показник виживаності між першою і другою групою різнився вже на 8,62 % з переважанням виживших пацієнтів у другій групі. У першій половині другого півріччя у першій групі загинуло на 6,23 % більше тварин порівняно з другою групою. Та наприкінці досліді після двох років різниця між першою та другою групою становила 3,11 % з перевагою тих тварин, яким поряд з оперативним втручанням застосовували курс ад'ювантної хіміотерапії. Медіана тривалості життя (час, протягом якого 50 % тварин залишаються живими) у першій групі становила 12,5 і у другій – 17 місяців.

Таблиця 3

Виживаність сук впродовж двох років спостережень

Результати спостережень		Група тварин	
		I (n = 29)	II (n = 21)
Виживаність, %	6 міс	89,7	90,47
	12 міс	62,8	71,42
	18 міс	41,37	47,6
	24 міс	20,69	23,8

Таким чином, можна зробити висновок, що при застосуванні комплексної схеми лікування собак із новоутвореннями, а саме поєднання хірургічного видалення пухлин та хіміотерапії вдається досягти зменшення випадків рецидивування захворювання та знизити смертність прооперованих тварин.

Висновки:

1. За захворювання сук із злоякісними новоутвореннями молочної залози доцільно застосовувати схему комплексного лікування, яке полягає у хірургічному видаленні новоутворення та проведенні шести курсів ад'ювантної хіміотерапії за схемою CVD (циклофосфан-вінкристин-дексаметазон).

2. Ад'ювантна хіміотерапія за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон (CVD) при комплексному лікуванні собак зі злоякісними пухлинами МЗ, проявляється допустимою побічною дією, що не перевищує II ступінь (за шкалою Національного інституту раку NCI CTC) гематологічної, гастроінтестинальної, гепато- та нефротоксичності.

2. Запропонований паліативно-консервативний метод лікування онкопатології молочної залози у сук збільшує відсоток виживаності прооперованих пацієнтів, застосування ад'ювантної хіміотерапії є невід'ємним етапом лікування за раку молочної залози у сук з метою профілактики випадків післяопераційного рецидивування пухлин.

Література

1. Бибина, И. Ю. Комплексное лечение рака молочной железы / И. Ю. Бибина, А. С. Рыхлов // Ветеринарная клиника. № 6 (97). – 2010. – С. 18–19.
2. Дж. Д Бонагура: пер. с англ.] // Современный курс ветеринарной медицины Кирка. – М.: ООО «Аквариум-Принт», 2005. – С. 529 – 532.

3. Критерии токсичности по шкале NCIC-CTC [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://netoncology.ru/expert/chemotherapy/1559/1566/>. (7)
4. Онкологические заболевания мелких домашних животных. / Под редакцией Ричарда А. С. Уайта. Перевод с англ. Махиянова Е. /. – М: «Аквариум ЛТД» – 2003, – 352 с.
5. Пухлини тварин: етіологія, патогенез, діагностика, комплексна терапія. / А. А. Гамота, В. І. Завірюха, Я. Г. Крупник, А. Р. Мисак. Львів: Галицька видавнича спілка, 2007. – 168 с.
6. Симонсон Э. Р. Практическая методика введения лекарственных препаратов / Э. Р. Симонсон, С. А. Крейгель [в кн.: Р. Кирк, Д. Бонагура, под ред. Дж. Д. Бонагура: пер. с англ.] // Современный курс ветеринарной медицины Кирка. – М.: ООО «Аквариум-Принт», 2005. – С. 529 – 532.
7. Фролов В. И. Применение химиотерапии при метастазирующим и местнораспространенном раке молочной железы у собак / В. И. Фролов // Материалы десятого московского международного конгресса. Москва, 2002. – С. 53–54
8. Якунина М. Н. Анализ эффективности адъювантной химиотерапии доксорубицином спонтанного рака молочной железы у собак и кошек [Текст] / М. Н. Якунина, Е. М. Трещалина // Рос. вет. журн. – 2009. – № 4. – С. 23–27.
9. Murphy S. Postępowanie z pacjentem onkologicznym / S. Murphy // Magazyn weterynaryjny. Vol. 15. nr 110. – 2006. – S. 8 – 12.
10. Rassnick K. M. Managing Complications Of Chemotherapy [Electronic resource] / Kenneth M. Rassnick, DVM, DACVIM (Oncology) Assistant Professor of Oncology Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY 2008 <http://www.dacvim.org/oncology1.pdf>.

Стаття надійшла до редакції 16.03.2015

УДК 636.09: 615.9: 636.2

Назарук Н. В., асистент, **Гутий Б. В.**, д.вет.н., доцент,

Гуфрій Д. Ф., д.вет.н., професор[©]

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

ВПЛИВ МЕТИФЕНУ ТА ВІТАМІКСУ SE НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ СІРОВАТКИ КРОВІ БИЧКІВ ЗА НІТРАТНО- КАДМІЄВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

У статті наведено результати досліджень впливу нітрату натрію та кадмію хлориду на активність амінотрансфераз. Встановлено, що згодовування бичкам нітрату натрію у дозі 0,15 гNO₃⁻/кг маси тіла та хлориду кадмію у дозі 0,02 мг/кг маси тіла активність аланін- і аспартат-амінотрансферази сироватки крові дослідних тварин упродовж усього досліджу зростала. Найвищою активність ензимів у крові молодняку великої рогатої худоби встановлено на двадцяту добу досліджу. За умов хронічного нітратно-нітритного токсикозу з кадмієвим навантаженням, молодняку великої рогатої худоби застосовували комплексний препарат з антиоксидантною дією «Метіфен», до складу якого входять фенарон і метіонін, а також препарат «Вітамікс-Se», до складу якого входять вітамін Е і селеніт натрію. Дані препарати сприяли стабілізації активності амінотрансфераз сироватки крові протягом усього періоду досліджу

[©] Назарук Н. В., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф., 2015